

VU Research Portal

Novel dynamic imaging methods and image-guided ablative therapies of metastatic liver disease

Meijerink, M.R.

2010

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Meijerink, M. R. (2010). *Novel dynamic imaging methods and image-guided ablative therapies of metastatic liver disease*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

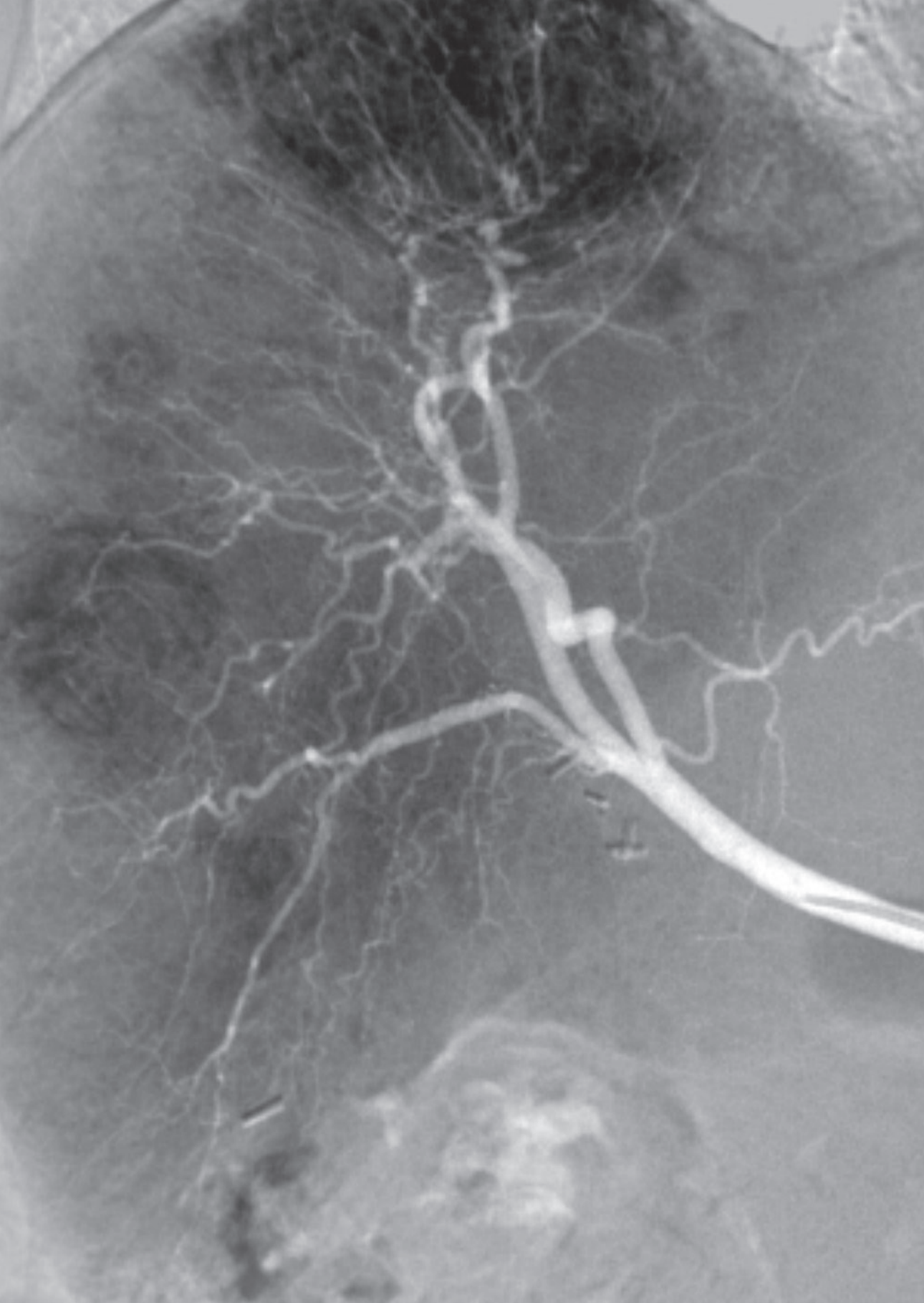
- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



11

Samenvatting en algemene conclusies

Martijn R. Meijerink

Samenvatting

Het doel van dit proefschrift dat handelt over patiënten met kwaadaardige tumoren in de lever was tweevoudig. Ten eerste om de uitvoerbaarheid te testen en om enkele klinische applicaties te onderzoeken van dynamische “contrast-enhanced” perfusiescans van CT (DCE-CT) en echografie (DCE-US) en om deze technieken uit te werken en technisch te verbeteren. Ten tweede om de lange termijn resultaten te onderzoeken van radiofrequente ablatie (RFA) van patiënten met naar de lever uitgezaaide vormen van dikke darm- en endeldarmkanker en om, als eerste in de wereld, een geheel nieuwe “bipolaire” vorm van RFA te evalueren op effectiviteit en veiligheid.

Hoofdstuk 1 bevat een algemene introductie met beschrijving van de prevalentie, stadiering en behandelmethoden van patiënten met primaire en secundaire (uitgezaaide) vormen van leverkanker.

In hoofdstuk 2 bleek dynamisch contrast-enhanced CT (DCE-CT) een goede techniek om de door angiogeneseremmers geïnduceerde veranderingen van tumoorbloeding (tumorperfusie) in beeld te brengen en te kwantificeren. Patiënten werden juist voor en iedere 4-6 weken na start van de behandeling met een combinatie van twee krachtige angiogeneseremmers (bevacizumab en gefitinib) gescand. Na snelle intraveneuze injectie van contrastmiddel werd een dynamische acquisitie gedaan op het niveau van een geselecteerde tumordepositie. Om perfusie te kwantificeren werd de “maximum-slope” methode gebruikt waarbij gekeken wordt naar de maximale richtingscoëfficiënt van de aankleuringscurve van een regio-van-interesse (region-of-interest of ROI) geplaatst in de geselecteerde tumor. Na start van therapie werd een gemiddelde afname in tumorperfusie gevonden van 18% voor extrahepatische tumoren en 36-39% voor levertumoren na 4-6 weken, gevolgd door een trend tot herstel van perfusie na 9-11 weken.

Hoofdstuk 3 laat zien dat de detectie van colorectale levermetastasen (CRLM) niet verbeterd door het toevoegen van lineair ge-coregistreerde subtractiebeelden vervaardigt uit een routine 4-fasen CT van de buik. In 50 patiënten met verdenking op tenminste 1 colorectale levermetastase werden uit routine pre-operatieve 4-fasen CT scans van de lever alle 12 mogelijke subtractiebeelden gemaakt tussen twee verschillende fasen. Om distortieartefacten door verschillen in inspiratievolume te verminderen werd eerst 3D automatische en manuele coreregistratie uitgevoerd van alle 4 series. Twee ervaren radiologen hebben eerst de routine 4-fasen scan beoordeeld op de aanwezigheid van uitzaaiingen en een maand hierna nogmaals, maar nu inclusief

de subtractiebeelden. De resultaten werden vergeleken met een gouden standaard van peroperatieve echografie en chirurgische exploratie. Hoewel er 31 bijkomende mogelijk maligne laesies werden gevonden, bleek er geen één overeen te komen met een levermetastase. De interobserver variatie (κ) daalde van 0.627 (goed) naar 0.418 (matig).

In hoofdstuk 4 wordt de uitvoerbaarheid onderzocht van een nieuwe in-huis ontworpen totaal-levervolume perfusie-CT. Twintig patiënten met CRLM kregen een spiraal-CT 1 maal voor en 11 maal na snelle injectie van intraveneus contrastmiddel. Na 3D coregistratie van alle 12 series werden blood-flow maps gemaakt. De sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van leveruitzaaiingen van de conventionele 4-fasen (blanco, arterieel, portoveneus en equilibrium) werden vergeleken zonder en met toevoegen van deze blood flow maps. Ook werd de doorbloeding van de lever en van de CRLM gekwantificeerd. Het toevoegen van blood flow maps leidde tot een verbetering in sensitiviteit van 78.4% tot 89.2% ($p=0.046$) en specificiteit van 78.3% tot 82.6% ($p=0.074$). De perfusiewaarden waren volledig vergelijkbaar met studies waarbij gebruik werd gemaakt van “single-level” perfusiescans.

Hoofdstuk 5 laat de mogelijkheid zien om randrecidief aan te tonen en te lokaliseren met dezelfde totaal-levervolume perfusie-CT scan. Elf patiënten met a priori verhoogde kans op lokaal randrecidief na RFA kregen zowel een F18-FDG-positron emission tomography (PET) als een perfusie CT scan. In alle gevallen kwamen de blood flow maps volledig overeen met de bevindingen op PET in de afwezigheid (9/13 laesies) of aanwezigheid (4/13 laesies) van lokaal recidief na RFA. Marginale afwijkingen met een hoge arteriële perfusie ($>50\text{ml/min/100g}$) en een lage portale perfusie ($<10\text{ml/min/100g}$) kwamen in alle gevallen overeen met vitaal tumorweefsel ($p<0.05$).

Hoofdstuk 6 beschrijft een correlatieve studie waarbij de kwantificatie middels perfusie-CT (DCE-CT) en first-pass dynamische contrastechografie (DCE-US) van normaal ogend leverparenchym en van CRLM wordt vergeleken. Dertig patiënten met CRLM ondergingen zowel een DCE-CT en DCE-US. Om de reproduceerbaarheid van DCE-US metingen te verkrijgen werden dubbele contrastinjecties (2x2.4ml Sonovue i.v.) gedaan. De test-retest variabiliteit van DCE-US was voor verschillende parameters goed voor zowel arteriële als portale perfusie van normaal leverparenchym en CRLM ($\text{CCC}=0.75-0.93$). Echter de correlatie tussen DCE-CT en DCE-US was slechts redelijk ($r=0.52-0.73$). Om die reden kunnen de technieken elkaar niet vervangen. DCE-US wordt enkel aanbevolen voor patiënten met redelijk goed perfundeerde tumoren, waarbij een aanzienlijke daling van de doorbloeding te verwachten valt.

In hoofdstuk 7 worden de resultaten van peroperatieve echografie (IOUS) vergeleken met pre-operatieve “state-of-the-art” 4-fasen CT scans van de lever. Honderd patiënten die in aanmerking kwamen voor resectie ofwel open RFA van CRLM kregen tot maximaal 4 weken voor deze procedure een routine 4-fasen CT. De bevindingen van pre- en peroperatieve beeldvorming werden zorgvuldig genoteerd met betrekking tot het aantal, de locatie en de grootte van de CRLM. In 32% verschilde de IOUS van de pre-operatieve bevindingen. In 20 gevallen identificeerde IOUS meer uitzaaiingen en in 4 minder. IOUS wijzigde de strategie 35 keer gedurende 117 behandelingen (30%). In vrijwel alle gevallen leidden de gewijzigde bevindingen van IOUS tot een ander behandelplan.

In hoofdstuk 8 worden de lange termijn resultaten en prognostische factoren van radiofrequente ablatie (RFA) van CRLM onderzocht van een “single-centre” met >10 jaar ervaring. Honderd patiënten met irresectabele CRLM groottes (0,2-8,3cm; gemiddeld 2,4cm) ondergingen 126 RFA sessies (237 CRLM). Gemiddelde follow-up bedroeg 29 maanden (range 6-93 maanden). Er waren geen direct RFA geïnduceerde sterftegevallen. Eén patiënt overleed aan een groot bij autopsie bewezen myocard infarct 3 dagen na de procedure. Ernstige complicaties werden gezien in 11 patiënten (bloeding 1, abces 4, cholangitis 1, maagperforatie 1, brandwonden 2, longemboliën 1, pleuritis 1). Lokaal recidief bedroeg 12.7% (n=30/237) (voor tumor-diameters <3cm, 3-5cm and >5cm was dit respectievelijk 5.6%(n=8/143), 19.5%(n=15/77) and 41.2%(n=7/17)). Centraal gelokaliseerde CRLM recideerden vaker dan perifeer gelegen CRLM (21.4%(n=21/98)) versus 6.5%(n=9/139); p=0.009). Na aanvullende behandelingen voor lokaal recidief bedroeg de lokale controle 54%. Gemiddelde overlevingsduur vanaf de RFA was 56 (95%CI 45-67) maanden. De 1, 3, 5 and 8-jaarsoverleving vanaf RFA was 93%, 77%, 36% en 24%. Concluderend bleek RFA voor irresectabele CRLM een veilige en effectieve behandelmethode te zijn met overleving die vergelijkbaar is met de meest recente data betreffende chirurgische resectie. Factoren die het succes bepalen waren grootte, ligging en aantal uitzaaiingen.

Hoofdstuk 9 beschrijft de eerste klinische ervaringen met een nieuw bipolair plan-parallel uitvouwbaar RFA systeem. Monopolaire RFA heeft een hoog lokaal recidief percentage voor grotere tumoren (>3,5cm). Acht patiënten met CRLM (6), carcinoid (1) en hepatocellulair carcinoom (1) >3,5cm werden behandeld met bipolaire RFA gedurende laparotomie onder echogeleide. Vroege en late, ernstige en milde complicaties werden genoteerd. Lokaal succes werd vastgesteld op follow-up PET-CT scans 3-8 maanden na de procedure. Er werden 9 CRLM, 1 carcinoid metastase en 1 HCC behandeld (3,5 – 6,6cm) Gemiddelde ablatieduur bedroeg 16 minuten (range 6-29 minuten). Twee patiënten ontwikkelden een groot leverabces waarvoor re-

laparotomie nodig was. In beide gevallen veroorzaakte een gelijktijdige ingreep aan het darmstelsel waarschijnlijk voor bacteriële verspreiding. Patiënten werden na 5-29 dagen ontslagen uit het ziekenhuis (mediaan 12 dagen). In 2/11 CRLM werd randrecidief gevonden. Voorlopige resultaten laten zien dat bipolaire RFA een relatief veilige methode is welke mogelijk de lokale controle na RFA voor grote tumoren verbeterd.

Algemene conclusies

Hoewel er geen toegevoegde waarde bleek te bestaan voor het toevoegen van subtractiebeelden aan een routine 4-fasen CT, bleek de sensitiviteit voor detectie van CRLM wel beter te zijn na het toevoegen van DCE-CT blood flow maps. De blood flow maps zijn daarnaast goed in staat om lokaal randrecidief na RFA in beeld te brengen. Verder kon de afname in tumorperfusie door behandeling met angiogeneseremmers goed in kaart gebracht worden met DCE-CT. DCE-US heeft een redelijk goede test-retest variabiliteit, maar correleert slechts matig met DCE-CT. Ondanks de duidelijk verbeterde kwaliteit van pre-operatieve beeldvorming blijkt IOUS nog altijd onmisbaar voor lokale behandeling van CRLM.

Beeldgestuurde RFA voor irresectabele CRLM is een veilige en effectieve behandelmethode voor CRLM, welke een goede kans geeft op volledige genezing met een lange termijn overleving die vergelijkbaar is met resultaten na chirurgische resectie. Voorlopige resultaten van een nieuwe “bipolaire” RFA methode zijn veelbelovend voor grotere levertumoren (>3,5cm).

